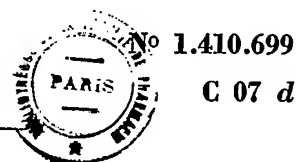


BREVET D'INVENTION

P. V. n° 990.528

Classification internationale :



Nouveaux indols.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 6 octobre 1964, à 16^h 30^m, à Paris.

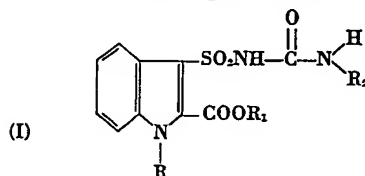
Délivré par arrêté du 2 août 1965.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 37 de 1965.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 7 octobre 1963, sous le n° 314.531, au nom de M. Jacob SZMUSZKOWICZ.)

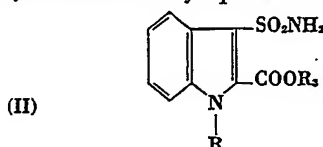
La présente invention se rapporte à des indols nouveaux et plus spécialement à des acides 3-[(alcoylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-alcoylindol-2-carboxyliques et leurs esters.

Les composés nouveaux selon l'invention peuvent être représentés par la formule :



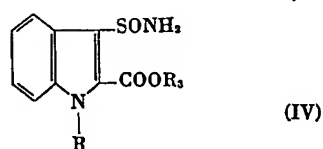
dans laquelle R et R₂ représentent un groupe alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone inclus et R₁ représente de l'hydrogène ou un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone inclus. Des exemples représentatifs de groupes alcoyle sont par exemple les groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, etc.

Les esters des acides 3-[(alcoylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-alcoylindol-2-carboxyliques nouveaux peuvent être préparés d'une manière connue par réaction d'un ester d'acide 3-sulfamoyl-1-alcoylindol-2-carboxylique de formule :



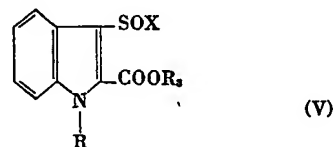
dans laquelle R a la signification ci-dessus et R₃ représente un radical alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone inclus avec un isocyanate d'alcoyle de formule R₂NCO (III) dans laquelle R₂ a la signification précédente.

Les esters nouveaux des acides 3-sulfamoyl-1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule (II) peuvent être préparés par oxydation au moyen de permanganate de potassium d'un ester nouveau d'un acide 3-(aminosulfinyl)-1-alcoylindol-2-carboxylique de formule :



dans laquelle R et R₃ ont les valeurs précédemment données. La réaction est effectuée en présence d'un solvant inerte tel qu'une alcoylcétone aqueuse inférieure comme l'acétone, la méthyl-éthyl-cétone, etc. La réaction est effectuée avantageusement à des températures comprises entre environ 0 et 50 °C, de préférence entre 20 et 30 °C. Le rapport molaire du permanganate au composé de formule (IV) est avantageusement compris entre environ 1/1,25 et 1/1,75 et est de préférence de 1/1,5.

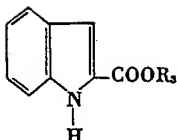
Les esters nouveaux des acides 3-(aminosulfinyl)-1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule (IV) s'obtiennent par réaction d'un ester d'un acide 3-(halosulfinyl)-1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule :



dans laquelle R et R₃ ont les significations ci-dessus et X représente un halogène, par exemple du chlore ou du brome, avec de l'ammoniac anhydre. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un solvant inerte tel que l'éther, le benzène, le tétrahydrofurane, le 1,2-diméthoxyéthane, etc., à une température comprise entre environ -70 et +25 °C.

Les esters des acides 3-(halosulfinyl)-1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule (V) se préparent par réaction d'un ester d'un acide 1-alcoylindol-2-carboxylique de formule :

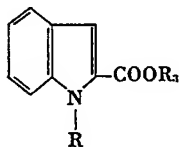
(VI)



dans laquelle R et R₃ ont les valeurs ci-dessus avec un halogénure de thionyle, par exemple et de préférence du chlorure de thionyle, ou du bromure de thionyle à une température comprise entre zéro et environ 35 °C, de préférence entre environ 20 et 30 °C. La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un solvant inerte tel que de l'éther, du benzène, du chloroforme, du chlorure de méthylène, du 1,2-dichloroéthane, etc.

Les esters des acides 1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule (VI) utilisés dans la préparation des esters des acides 3-(halosulfinyl)-1-alcoylindol-2-carboxyliques (formule V) peuvent se préparer 1° en utilisant le procédé décrit par Brehm, *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 3541, 1949, pour préparer des esters d'acide indol-2-carboxylique de formule :

(VII)



dans laquelle R₃ a la signification ci-dessus et 2° en alcoylant le noyau indolique en position 1°. Brehm prépare l'indol-2-carboxylate d'éthyle par réduction et cyclisation d'o-nitrophénylpyruvate d'éthyle au moyen d'hydrogène en présence de platine d'Adams comme catalyseur. L'o-nitrophénylpyruvate d'éthyle de départ se prépare par réaction de l'o-nitrotoluène avec l'oxalate de diéthyle selon le procédé décrit par Wislicenus et autres, *Ann.* 436, 45, 1924. En remplaçant l'oxalate de diéthyle par d'autres oxalates de dialcoyle on prépare d'autres esters d'acide o-nitrophénylpyruvique appropriés utilisables ici. La réduction et la cyclisation de l'ester d'acide pyruvique peuvent également être effectuées au moyen de zinc en poudre et d'acide acétique. L'alcoylation en position 1° peut être effectuée au moyen d'un halogénure d'alcoyle en présence d'un agent de condensation alcalin tel qu'un amidure de métal alcalin ou un hydruure de métal alcalin.

Les esters des acides 1-alcoylindol-2-carboxyliques (formule VI) peuvent également être préparés en utilisant le procédé décrit par Johnson et autres, *J. Amer. Chem. Soc.* 67, 423, 1945. Johnson et autres préparent le 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle et le 1-méthylindol-2-carboxylate d'éthyle par cyclisation de la 2-méthyl-2-phénylhydrazone de l'acide pyruvique en présence d'un milieu acide selon la

synthèse de l'indol de Fisher bien connue, puis estérification de l'acide 1-méthylindol-2-carboxylique ainsi obtenu au moyen de méthanol et d'acide chlorhydrique et d'éthanol et d'acide chlorhydrique, respectivement. Ce procédé est également applicable à la production d'autres esters d'acides 1-alcoylindol-2-carboxyliques de départ en utilisant des phénylhydrazines convenablement substituées dans la préparation de phénylhydrazones de l'acide pyruvique et en utilisant d'autres alcools dans le stade d'estérification.

Les acides 3-[(alcoylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-alcoylindol-2-carboxyliques nouveaux (formule I, R₁ = hydrogène) peuvent être facilement produits par saponification des esters nouveaux des acides 3-[(alcoylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-alcoylindol-2-carboxyliques d'une manière connue.

Les composés selon l'invention (formule I) sont caractérisés par une activité sédatrice. De plus les esters (formule I, R₁ = alcoyle) sont caractérisés par une activité diurétique et les acides (formule I, R₁ = hydrogène) par une activité anticryptogamique, par exemple à l'égard de *Trichophyton rubrum*.

De plus, les composés nouveaux montrent une absorption élevée des radiations de longueur d'ondes de 280 à 300 millimicrons de sorte qu'ils peuvent être utilisés pour protéger efficacement contre les radiations solaires en les incorporant dans des véhicules appropriés tels que des compositions et des huiles transparentes formant des pellicules.

Les exemples suivants illustrent le procédé et les produits de l'invention mais ne doivent pas être considérés comme limitatifs.

Exemple 1. — 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle.

A. 1-méthyl-3-(chlorosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle.

On ajoute 5 ml de chlorure de thionyle à 1,89 g (0,01 mol) de 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle solide. Il se produit une dissolution suivie d'un énergique dégagement gazeux puis de solidification. On laisse le mélange reposer pendant cinq minutes, on ajoute 15 ml d'éther anhydre, on triture le solide, on le filtre et on le lave à l'éther. On sèche le 1-méthyl-3-(chlorosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle sous pression réduite pendant dix minutes. Poids 2,45 g; point de fusion 85-88 °C (décomposition).

B. 1-méthyl-3-(aminosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle.

On ajoute en trois minutes du 1-méthyl-3-(chlorosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle préparé à partir de 0,2 mol de 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle à une solution de 150 ml d'ammoniac liquide dans 300 ml d'éther, en agitant et refroidissant à environ -50 °C dans un bain froid. On agite alors la suspension pen-

dant encore cinq minutes et on remplace le bain froid par de l'eau du robinet pour évaporer l'excès d'ammoniac. On évapore l'éther sous pression réduite, on ajoute 200 ml d'eau et on filtre et lave le solide soigneusement à l'eau (trois portions de 100 ml chacune). La recrystallisation au sein d'un mélange de 100 ml de méthanol et 100 ml d'eau donne 47,5 g (rendement 94,5 %) de 1-méthyl-3-(aminosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle fondant à 111-116,5 °C.

Analyse. Calculé pour $C_{11}H_{12}N_2O_3S \cdot 1/4 H_2O$:
C = 51,44 ; H = 4,73 ; N = 11,17 ; S = 12,49 ;
 OCH_3 = 12,08 %.

Trouvé : C = 51,27 ; H = 4,47 ; N = 11,43 ;
S = 13,01 ; OCH_3 = 11,36 %.

C. 1-méthyl-3-sulfamoylindol-2-carboxylate de méthyle.

On ajoute une solution de 5,25 g (0,0332 mol) de permanganate de potassium dans 110 ml d'eau en quinze minutes, en agitant, à une solution de 1-méthyl-3-(aminosulfinyl)indol-2-carboxylate de méthyle (12,6 g, 0,05 mol) dans 500 ml d'acétone en maintenant la température à 22-25 °C en refroidissant à l'occasion. On agite alors le mélange pendant une heure et demie. On ajoute une solution aqueuse saturée de sulfite de sodium (3 ml), on filtre le mélange et on lave le précipité à l'acétone. On évapore le mélange du filtrat et des liqueurs de lavage sous pression réduite, à 35 °C, pour chasser l'acétone, on filtre la suspension aqueuse ainsi obtenue, on lave à l'eau le gâteau de filtre consistant en 1-méthyl-3-sulfamoylindol-2-carboxylate de méthyle et on le sèche. Le rendement est de 8,3 g (62 %) et le composé fond à 167-170 °C. Après recrystallisation au sein de méthanol le composé fond à 168,5-170 °C.

Analyse. Calculé pour $C_{11}H_{12}N_2O_4S$:

C = 49,24 ; H = 4,51 ; N = 10,44 ; S = 11,95 %.

Trouvé : C = 49,11 ; H = 4,51 ; N = 10,36 ;
S = 12,11 %.

D. 3-[(butylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle.

On ajoute 94 ml de triéthylamine puis 19,8 g (0,2 mol) d'isocyanate de butyle à une suspension de 53,7 g (0,2 mol) de 1-méthyl-3-sulfamoylindol-2-carboxylate de méthyle dans 50 ml de diméthylformamide. On agite le mélange pendant vingt-deux heures et on obtient deux couches limpides. On ajoute 350 ml d'eau et on agite le mélange pendant trente minutes au cours desquelles il se sépare une petite quantité de solides. On épuise le mélange à l'éther (100 ml) et on acidifie la couche aqueuse limpide à l'aide d'acide chlorhydrique à 5 % en refroidissant. L'huile formée se solidifie en quelques minutes. On sépare le produit par filtration, on le lave à l'eau et on le fait cristalliser au sein de méthanol, ce qui donne 46,75 g (rendement 63 %) de 3-[(butylcarba-

moyl)-sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle en trois récoltes. Par recrystallisation au sein de méthanol on obtient un point de fusion de 191-192 °C. Le spectre des ultraviolets (dans l'éthanol à 95 %) montre une valeur λ max. de 210 (32 400) ; épaulement à 236 (11 350) ; 292 (10 900).

Analyse. Calculé pour $C_{16}H_{21}N_3O_5S$:

C = 52,31 ; H = 5,76 ; N = 11,44 ; S = 8,73 ;

OCH_3 = 8,45 %.

Trouvé : C = 52,41 ; H = 5,44 ; N = 11,60 ;
S = 8,96 ; OCH_3 = 8,11 %.

De la même manière que ci-dessus on prépare le 3[(propylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle, le 3[(éthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle et le 3[(méthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle en remplaçant l'isocyanate de butyle respectivement par l'isocyanate de propyle, l'isocyanate d'éthyle et l'isocyanate de méthyle.

Exemple 2. — Acide 3-[(butylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique.

On chauffe au bain-marie pendant deux heures une solution de 3-[(butylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle (36,6 g, 0,1 mol) dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (200 ml d'hydroxyde de sodium N étendus à 700 ml). On refroidit le mélange dans de la glace et on acidifie au moyen de 35 ml d'acide chlorhydrique concentré. On sépare par filtration le solide formé et on le lave à l'eau. On le fait cristalliser au sein d'acétone aqueuse, ce qui donne 27 g (rendement 77 %) d'acide 3[(butylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique fondant à 194 °C (effervescence). Le spectre des ultraviolets dans l'éthanol à 95 % montre un λ max. de 212 (33 950) avec épaulement à 222 (29 450), 282 (10 050), 286 (10 650) et épaulement à 300 (5 900).

Analyse. Calculé pour $C_{16}H_{19}N_3O_5S$:

C = 50,99 ; H = 5,42 ; N = 11,89 ; S = 9,08
équ. neutral. 176,7.

Trouvé : C = 51,00 ; H = 5,06 ; N = 11,60 ;
S = 9,04 ; équ. neutral. 185,0.

De la même manière que ci-dessus on prépare l'acide 3[(propylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique, l'acide 3[(éthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique, et l'acide 3[(méthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique en remplaçant le 3-[(butylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle respectivement par le 3-[(propylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle, le 3-[(éthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle, et le 3-[(méthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle.

Exemple 3. — 3-[(éthylcarbamoyle)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate d'éthyle.

De la même manière que dans l'exemple 1 on prépare le 3-[(éthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate d'éthyle en remplaçant le 1-éthylindol-2-carboxylate de méthyle et l'isocyanate de butyle par le 1-éthylindol-2-carboxylate d'éthyle et l'isocyanate d'éthyle, respectivement.

On saponifie le 3-[(éthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate d'éthyle de la même manière que dans l'exemple 2 pour produire l'acide 3-[(éthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylique.

Exemple 4. — 3-[(propylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-propylindol-2-carboxylate de propyle.

De la même manière que dans l'exemple 1 on prépare le 3-[(propylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-propylindol-2-carboxylate de propyle en remplaçant le 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle et l'isocyanate de butyle respectivement par le 1-propylindol-2-carboxylate de propyle et l'isocyanate de propyle.

On saponifie le 3-[(propylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-propylindol-2-carboxylate de propyle de la même manière que dans l'exemple 2 pour produire l'acide 3-[(propylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-propylindol-2-carboxylique.

Exemple 5. — 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-butylindol-2-carboxylate de butyle.

De la même manière que dans l'exemple 1 on prépare le 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-butylindol-2-carboxylate de butyle en remplaçant le 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle par le 1-butylindol-2-carboxylate de butyle.

On saponifie le 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-butylindol-2-carboxylate de butyle de la même manière que dans l'exemple 2 pour obtenir l'acide 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-butylindol-2-carboxylique.

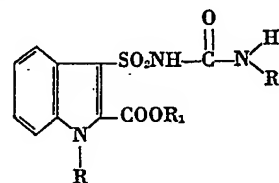
Exemple 6. — 3-[(méthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate de propyle.

De la même manière que dans l'exemple 1 on prépare le 3-[(méthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate de propyle en remplaçant le 1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle et l'isocyanate de butyle respectivement par le 1-éthylindol-2-carboxylate de propyle et l'isocyanate de méthyle.

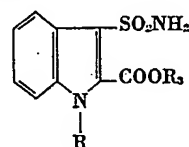
On saponifie le 3-[(méthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylate de propyle de la même manière que dans l'exemple 2 pour obtenir l'acide 3-[(méthylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-éthylindol-2-carboxylique.

RÉSUMÉ

A. Procédé de production d'esters d'acides 3-[(alcoylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-alcoylindol-2-carboxyliques de formule :



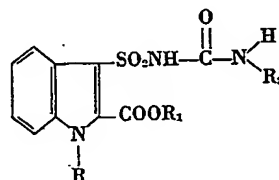
dans laquelle R, R₁ et R₂ représentent des groupes alcoyle, consistant à faire réagir un ester d'acide 3-sulfamoyl-1-alcoylindol-2-carboxylique de formule :



dans laquelle R a la signification donnée et R₃ représente un groupe alcoyle avec un isocyanate d'alcoyle de formule R₂NCO dans laquelle R₂ a la signification ci-dessus.

B. Procédé de fabrication des acides des esters susdits, consistant à les saponifier de manière à produire l'acide libre.

C. A titre de produit industriel nouveau un composé de formule :



dans laquelle R et R₂ sont des groupes alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone inclus et R₁ est de l'hydrogène ou un groupe alcoyle de 1 à 4 atomes de carbone inclus, et en particulier :

a. 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylate de méthyle ;

b. Acide 3-[(butylcarbamoyl)sulfamoyl]-1-méthylindol-2-carboxylique.

Société dite : THE UPJOHN COMPANY

Par procuration :

SIMONNOT & RINUY